

4-32859

5

⑤1

Int. Cl. 2:

**C 07 D 213/79**①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/44

**DEUTSCHES PATENTAMT****DE 27 56 771 A 1**

①1

**Offenlegungsschrift 27 56 771**

②1

Aktenzeichen: P 27 56 771.1

③2

Anmeldetag: 20. 12. 77

④3

Offenlegungstag: 29. 6. 78

⑤0

Unionspriorität.

⑥2 ⑥3 ⑥1

23 12. 76 V.St.v.Amerika 753975

⑥4

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten  
5 Amino-2-pyridincarbonsäure-Verbindungen

⑦1

Anmelder: CIBA-GEIGY AG, Basel (Schweiz)

⑧4

Vertreter: Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

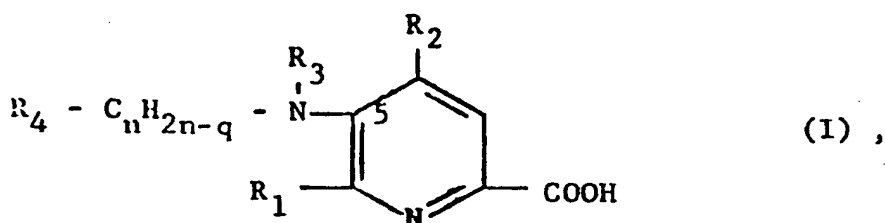
⑨2

Erfinder: Finch, Neville, Dr., West Orange, N.J. (V.St.A.)

**DE 27 56 771 A 1**

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 5-Amino-2-pyridincarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I



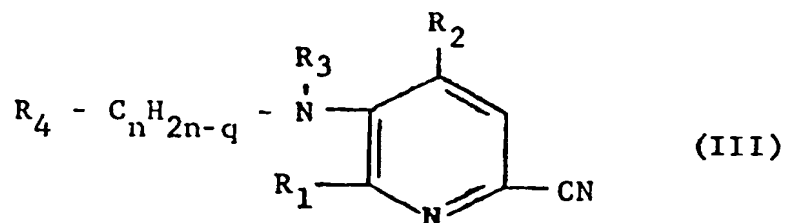
worin jedes der Symbole  $R_1$  und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy steht,  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-niederalkyl bedeutet, und  $R_4$  für Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Amino, Mono- oder Di-niederalkylamino oder Phenyl steht, welches durch einen oder mehrere Substituenten der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy oder Phenoxy substituiert sein kann, n eine Zahl von 1 bis 7 bedeutet, q für 0 oder 2 steht, (n-q) ist positiv und im Substituenten der 5-Stellung alle Heteroatome und Doppelbindungen voneinander durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, oder Niederalkylestern, Amiden, Mono- oder Di-niederalkylamiden, Hydraziden und Tetraziden der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, ihren N-Oxyden und Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 1) ein Nitril der allgemeinen Formel III

2

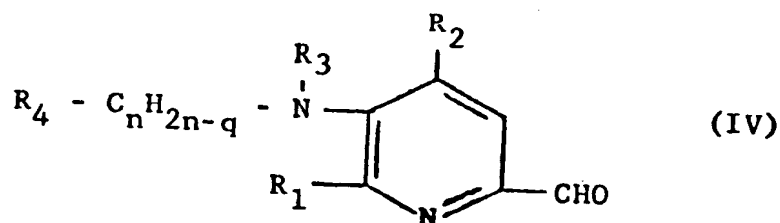
- 50 -

2756771



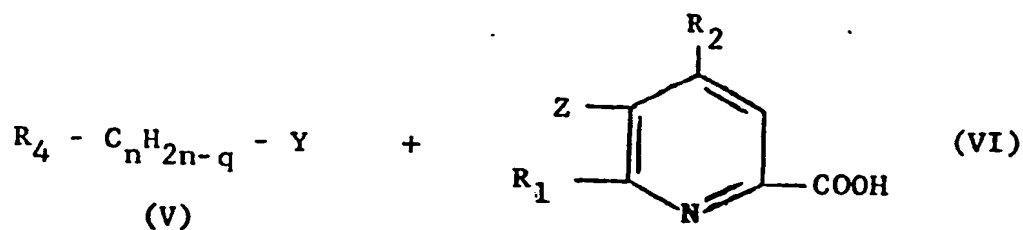
zu der entsprechenden Säure oder dem Amid hydrolysiert,  
oder es zur Bildung eines Tetrazids mit einem Alkalimetall-  
azid umgesetzt, oder

2) einen Aldehyd der allgemeinen Formel IV



zu der entsprechenden Säure oxydiert, oder

3) Verbindungen der allgemeinen Formeln V und VI



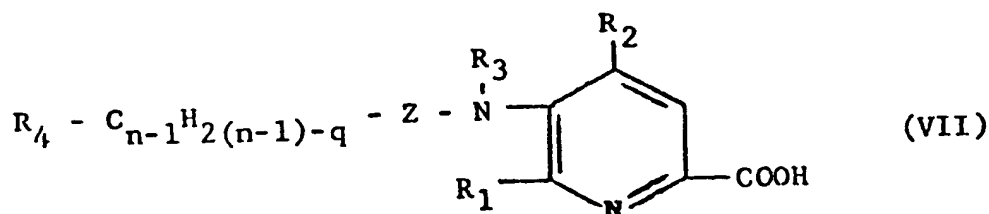
oder die genannten Säurederivate einer Säure VI, worin Z  
eine freie oder metallisierte NHR<sub>3</sub>-Gruppe bedeutet und Y  
für eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe steht,  
kondensiert, oder

809826/0821

3  
- 51 -

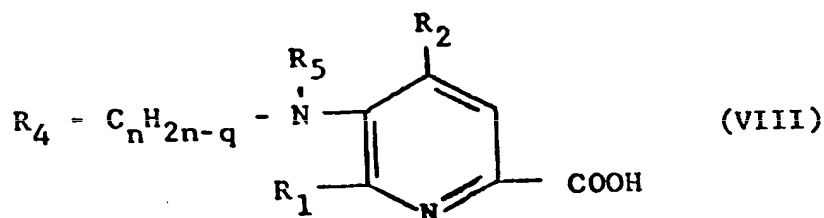
2756771

4) Schiff'sche Basen oder Amide der allgemeinen Formel VII



oder die oben genannten Säurederivate dieser Säuren, worin Z CHO<sub>H</sub> oder CO bedeutet, oder R<sub>3</sub> und Z gemeinsam für CH stehen, reduziert, oder

5) Acylderivate der allgemeinen Formel VIII



oder ihre genannten Säurederivate, worin R<sub>5</sub> der Acylrest einer Säure ist, hydrolysiert, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt, und/oder, wenn erwünscht, einen erhaltenen Ester in die freie Verbindung umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in ihr N-Oxyd überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Gemisch von Isomeren oder Razematen in die einzelnen Isomeren oder Razemate auf-trennt, und/oder, wenn erwünscht, erhaltene Razemate in die optischen Antipoden aufspaltet.

809826/0821

2. Verfahren nach Anspruch 1, Reaktion 1), dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse mit Wasserstoffsuperoxyd, wässrigen Säuren oder Basen durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, Reaktion 1), dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit einem Alkalimetallazid in Gegenwart eines Ammoniumsalzes durchführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion 2) mit Schwermetalloxyden oder durch Umsetzung mit Alkalimetallcyaniden und Oxydation mit einem Schwermetalloxyd und Hydrolyse des erhaltenen Acylcyanids mit Wasser oder einem entsprechenden Alkohol durchführt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, Reaktion 3), dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe verwendet, in welchen eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe von einer starken anorganischen oder organischen Säure und die metallisierte  $\text{NHR}_3$ -Gruppe von einem Alkalimetal abgeleitet sind.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion 3) in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchführt.
7. Verfahren nach Anspruch 1, Reaktion 4), dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion einer Schiff'schen Base mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder mit einfachen oder komplexen Borhydriden durchführt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, Reaktion 4), dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion eines Amids

mit Boran oder mit einem Gemisch von einem einfachen und komplexen Borhydrid durchführt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, Reaktion 5), dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe verwendet, in welchen der Acylrest  $R_5$  von einer Niederalkan- oder halogenierten Niederalkansäure, Niederalkylkohlsäure oder einer Benzoesäure abgeleitet ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Reaktion 5) die Hydrolyse mit einer wässrigen Base durchführt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes sekundäres Amin in ein tertiäres Amin umwandelt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene freie Säure zu ihrem Niederalkylester verestert.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 5 bis 8, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass man einen erhaltenen Ester umestert.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene freie Säure in ihr Halogenid umwandelt und dieses mit Ammoniak oder einem Mono- oder Di-niederalkylamin oder Hydrazin umsetzt und so ein Amid oder Hydrazid herstellt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 5 bis 8 und 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man einen erhaltenen Ester mit Ammoniak oder einem Mono- oder Di-

niederalkylamin oder Hydrazin umgesetzt und so ein Amid oder Hydrazid herstellt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 5 bis 7, 11, 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Amid oder Hydrazid unter sauren oder alkalischen Bedingungen hydrolysiert oder alkoholysiert.

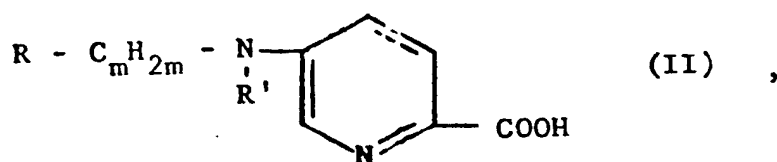
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene ungesättigte Verbindung ( $q = 2$ ) hydriert.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man ein auf beliebiger Verfahrensstufe erhaltenes Zwischenprodukt als Ausgangsmaterial verwendet und die Ubrigbleibenden Verfahrensschritte durchführt, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht, oder einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet oder in Form eines Salzes oder reaktionsfähigen Derivates verwendet.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Anspruch 1 gezeigten allgemeinen Formel I, worin jedes der Symbole  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet,  $R_3$  für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl-niederalkyl steht,  $R_4$  Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Di-niederalkylamino oder Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch höchstens zwei Substituenten ausgewählt von Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy oder Phenoxy substituiert sein kann,  $n$  für eine Zahl von 1 bis 4 steht,  $q$  Null oder 2 bedeutet,  $(n-q)$  ist positiv, und im Substituenten der 5-Stellung alle Heteroatome und Dop-

pelbindungen voneinander durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, oder Niederalkylester, Amide, Mono- oder Di-niederalkylamide, Hydrazide oder Tetrazide der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, ihre 1-N-Oxide und ihre Salze herstellt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und 18, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin R Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch höchstens zwei Substituenten ausgewählt von Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carbamoyl oder Phenoxy substituiert sein kann, R' für Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl steht, m eine Zahl von 1 bis 4 bedeutet, und ihre Salze herstellt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und 18, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Anspruch 20 gezeigten allgemeinen Formel II, worin R Phenyl, Toly, Anisyl, Mono- oder Di-(fluor oder chlor)-phenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphenyl, Carbamoylphenyl oder Phenoxyphenyl bedeutet, m die Zahl 1 ist, und R' für Wasserstoff, Methyl, Aethyl oder Benzyl steht, und ihre Salze herstellt.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und 18, dadurch gekennzeichnet, dass man 5-(N-Methyl-N-m-chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure und ihre Salze herstellt.

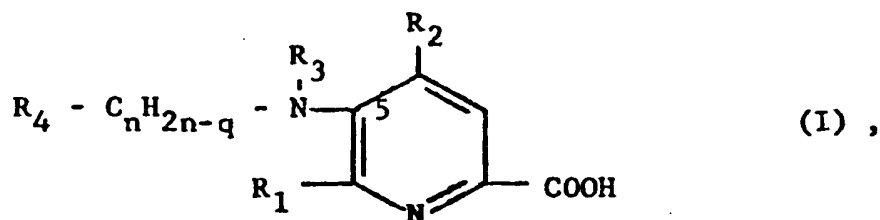


2756771

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und 18, dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Benzylamino-pyridin-2-carbonsäure und ihre Salze herstellt.

809826/0821

24. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin jedes der Symbole  $R_1$  und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy steht,  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-niederalkyl bedeutet, und  $R_4$  für Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Amino, Mono- oder Di-niederalkylamino oder Phenyl steht, welches durch einen oder mehrere Substituenten der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy oder Phenoxy substituiert sein kann,  $n$  eine Zahl von 1 bis 7 bedeutet,  $q$  für 0 oder 2 steht,  $(n-q)$  ist positiv und im Substituenten der 5-Stellung alle Heteroatome und Doppelbindungen voneinander durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, oder Niederalkylester, Amiden, Mono- oder Di-niederalkylamiden, Hydraziden und Tetraziden der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, und ihre N-Oxyde.

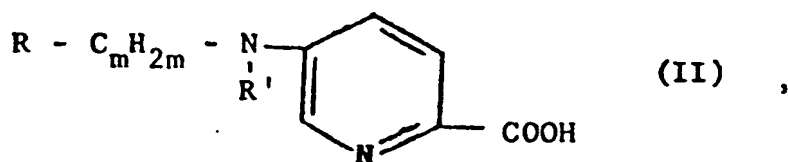
25. Verbindungen der im Anspruch 24 gezeigten allgemeinen Formel I, worin alle Symbole die im Anspruch 24 angegebenen Bedeutungen haben, oder Niederalkylester, Amide, Mono- oder Di-niederalkylamide oder Hydrazide der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, und ihre N-Oxyde.

26. Verbindungen der im Anspruch 24 gezeigten allgemeinen Formel I, worin jedes der Symbole  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet,  $R_3$  für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl-niederalkyl steht,  $R_4$  Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Di-

niederalkylamino oder Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch höchstens zwei Substituenten ausgewählt von Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy oder Phenoxy substituiert sein kann, n für eine Zahl von 1 bis 4 steht, q Null oder 2 bedeutet, (n-q) ist positiv, und im Substituenten der 5-Stellung alle Heteroatome und Doppelbindungen voneinander durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, oder Niederalkylester, Amide, Mono- oder Di-niederalkylamide, Hydrazide oder Tetrazide der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, und ihre 1-N-Oxyde.

27. Verbindungen der im Anspruch 24 gezeigten allgemeinen Formel I, worin alle Symbole die im Anspruch 26 angegebenen Bedeutungen haben, oder Niederalkylester, Amide, Mono- oder Di-niederalkylamide oder Hydrazide der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, und ihre N-Oxyde.

28. Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin R Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch höchstens zwei Substituenten ausgewählt von Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carbamoyl oder Phenoxy substituiert sein kann, R' für Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl steht und m eine Zahl von 1 bis 4 bedeutet.

29. Verbindungen der im Anspruch 28 gezeigten

Formel II, worin R Phenyl, Toly, Anisyl, Mono- oder Di-  
(fluor oder chlor)-phenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphe-  
nyl, Carbamoylphenyl oder Phenoxyphenyl bedeutet, m die  
Zahl 1 ist, und R' für Wasserstoff, Methyl, Aethyl oder  
Benzyl steht.

30. Die im Beispiel 32 unter den Nummern 1, 3, 4,  
6-16, 18-20, 22-24 und 26 genannten Verbindungen.

31. Die im Beispiel 32 unter den Nummern 2, 5,  
17, 21 und 25 genannten Verbindungen.

32. 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure  
und ihr Methylester.

33. 5-(N-Methyl-N-m-chlor-benzylamino)-pyridin-2-  
carbonsäure und ihr Amid.

34. 5-Cinnamylamino-pyridin-2-carbonsäure und ihr  
Methylester.

35. 5-Benzylamino-pyridin-2-carbonsäure und ihr  
Methylester.

36. 5-(N-Methyl-N-benzylamino)-pyridin-2-carbon-  
säure.

37. 5-(m-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure  
und ihr Methylester.

38. 5-(3,4-Dichlor-benzylamino)-pyridin-2-carbon-  
säure-methylester.

39. 5-(N-Methyl-N-3,4-dichlor-benzylamino)-pyri-  
din-2-carbonsäure.

40. 5-(m-Trifluormethyl-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure.
41. 5-[Di-(m-chlorbenzyl)-amino]-pyridin-2-carbonsäure und ihr Methylester.
42. 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, ihr Methylester, Amid, N-Aethylamid, Dimethylamid, N-Oxyd, Tetrazid und Hydrazid.
43. 5-(3-Phenylpropylamino)-pyridin-2-carbonsäure.
44. 5-(p-Fluor-phenyläthyl-1-amino)-pyridin-2-carbonsäure.
45. 5-Phenyläthyl-1-amino-pyridin-2-carbonsäure.
46. Das Natriumsalz der 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure.
47. Das Acetat und das Hydrochlorid der 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure.
48. Das Natriumsalz der 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure.
49. Das Natriumsalz des 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-N-oxyds.
50. Das neutrale Calciumsalz der 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure.
51. Die in den Ansprüchen 24 bis 37 und 39 bis 45 genannten, eine salzbildende Gruppe aufweisenden Verbin-

dungen, in Form ihrer Salze.

52. Die in den Ansprüchen 24 bis 37 und 39 bis 45 genannten, eine salzbildende Gruppe aufweisenden Verbindungen, in Form ihrer therapeutisch verwendbaren Salze.

53. Pharmazeutische Präparate gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer der in den Ansprüchen 24 bis 50 und 52 genannten Verbindungen.

54. Verwendung einer Verbindung der im Anspruch 24 gezeigten Formel I, eines ihrer im Anspruch 24 genannten Derivate oder eines ihrer therapeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels auf nicht-chemischem Wege.

55. Verwendung einer Verbindung der im Anspruch 24 gezeigten Formel I, eines ihrer im Anspruch 24 genannten Derivate oder eines ihrer therapeutisch verwendbaren Salze als blutdrucksenkendes oder die Kollagensynthese hemmendes Mittel.

14

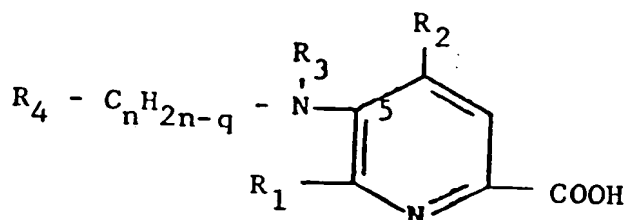
2756771

Case 4-10884/SU 642/1+2

DEUTSCHLAND

Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten  
5-Amino-2-pyridincarbonsäure-Verbindungen.

Die Erfindung betrifft die Herstellung von  
neuen substituierten 5-Amino-2-pyridincarbonsäure-Ver-  
bindungen der allgemeinen Formel I,



(I) ,

809826/0821

worin jedes der Symbole  $R_1$  und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy steht,  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-niederalkyl bedeutet, und  $R_4$  für Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Amino, Mono- oder Di-niederalkylamino oder Phenyl steht, welches durch einen oder mehrere Substituenten der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy oder Phenoxy substituiert sein kann, n eine Zahl von 1 bis 7 bedeutet, q für 0 oder 2 steht, (n-q) ist positiv und im Substituenten der 5-Stellung alle Heteroatome und Doppelbindungen voneinander durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, oder Niederalkylestern, Amiden, Mono- oder Di-niederalkylamiden, Hydraziden und Tetraziden der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, von N-Oxiden und Salzen, insbesondere therapeutisch verwendbaren Salzen dieser Verbindungen.

Eine oben genannte Niederalkoxy- oder Niederalkylthiogruppe ist vorzugsweise Methoxy oder Methylthio, aber auch Aethoxy, n- oder iso-Propoxy oder -Butoxy, oder Aethylthio. Eine Niederalkyl- oder Arylniederalkylgruppe ist vorzugsweise Methyl oder Benzyl, aber auch Aethyl, n- oder iso-Propyl oder -Butyl, oder Benzyl, welches wie unten für Phenyl angegeben, substituiert sein kann. Ein Halogenatom ist vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom. Eine Mono- oder Di-niederalkylaminogruppe ist vorzugsweise Mono- oder Di-(methylamino, äthylamino, n- oder isopropylamino). Ein substituiertes Phenylrest  $R_4$  enthält vorzugsweise bis drei, insbesondere einen oder zwei der oben genannten Substituenten wie Methyl oder Aethyl, Methoxy oder Aethoxy, Methylthio, Fluor, Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Phenoxy; oder die für die 2-Stellung des Pyridinringes genannte freie, veresterte oder amidierete Carboxygruppe.



Der Ausdruck "nieder" definiert in den oben oder nachfolgend genannten organischen Resten oder Verbindungen solche mit höchstens 7, vorzugsweise bis 4, in erster Linie mit einem oder zwei Kohlenstoffatomen.

In der Gruppierung  $R_4-C_nH_{2n-q}$  bedeutet  $R_4$  vorzugsweise einen oben genannten Phenylrest, aber auch Wasserstoff oder eine andere genannte Gruppe. Das Symbol  $n$  steht vorzugsweise für eine Zahl von 1 bis 4, und  $q$  für Null. Folglich ist die Gruppe  $C_nH_{2n-q}$  vorzugsweise Methylen, aber auch 1,1- oder 1,2-Aethylen, 1,1-, 1,2- oder 1,3-Propylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4- oder 2,3-Butylen, unter der Bedingung, dass sie Heteroatome innerhalb von  $R_4$ , z.B. Alkoxy, Alkylthio oder Amino, vom Stickstoffatom der Aminogruppe in 5-Stellung durch mindestens zwei Kohlenstoffatome trennt. Bedeutet der Index  $q$  die Zahl 2, so ist der Rest  $C_nH_{2n-q}$  vorzugsweise 1,3-Prop-1-enylen, 1,2-But-1-enylen oder 1,4-But-1- oder 1,4-But-2-enylen.

Das N-Oxid ist vorzugsweise das Pyridin-1-oxid der tertiären Amine, und die Salze sind vorzugsweise therapeutisch verwendbare Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze der freien Säuren, oder Säureadditionssalze der Basen, z.B. Additionssalze der weiter unten genannten Säuren.

Die Verbindungen der Erfindung zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, in erster Linie hypotensive und antihypertensive Wirkungen. Diese können in Tierversuchen, vorzugsweise an Säugetieren, wie Ratten, Katzen oder Hunden, als Testobjekte nachgewiesen werden. Die Tiere können normotensiv oder hypertensiv, z.B. genetisch oder renal hypertensive Ratten oder Hunde sein. Die neuen Verbindungen können ihnen enteral oder parenteral,

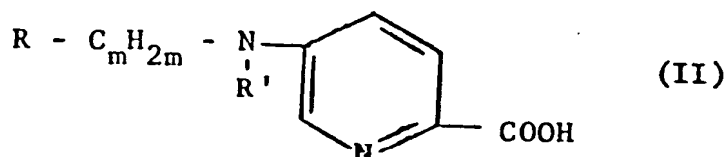
vorzugsweise oral, subkutan, intravenös, intraperitoneal oder intraduodenal, z.B. durch Gelatine-Kapseln oder in Form von Stärke enthaltenden Suspensionen bzw. wässrigen Lösungen, verabreicht werden. Die verwendete Dosis kann in einem Bereich von ungefähr zwischen 0,1 und 200 mg/kg/Tag, vorzugsweise ungefähr 1 und 100 mg/kg/Tag, insbesondere ungefähr 5 und 50 mg/kg/Tag liegen. Die blutdrucksenkende Wirkung wird entweder direkt mit einem Katheter, der z.B. in die kaudale Arterie der Ratte oder in die femurale Arterie des Hundes eingeführt ist, und einem Uebertragungsinstrument, welches den Blutdruck vor und nach der Verabreichung des Wirkstoffes angibt, registriert. Die Blutdruckbestimmung kann aber auch indirekt durch Sphygmomanometrie, z.B. am Rattenschwanz, durchgeführt werden. So sind z.B. die 5-Benzylamino-pyridin-2-carbonsäure, oder die 5-(m-Fluor- oder m-Chlor-benzyl-amino)-pyridin-2-carbonsäuren, drei typische Vertreter von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, sehr wirksam in den genannten Prüfungen, wobei einige auch die Herzfrequenz verlangsamen.

Ueberdies hemmen die Verbindungen der Erfindung die Prolylhydroxylase, welches Enzym für die Kollagensynthese wichtig ist. Beim hohen Blutdruck ist die Verdickung der Wände der Hauptblutgefäße die Folge der Zunahme des Kollagengehaltes. So hatte man in der Aorta von hypertensiven Ratten eine Zunahme der Prolylhydroxylase beobachtet. Ein Inhibitor der Kollagensynthese an Stellen der raschen Aenderung wird daher für die Korrektur eines Grundproblems der Hypertension vorteilhaft sein. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können dementsprechend als Antihypertensiva und als Mittel für die Verminderung der Kollagensynthese, z.B. in der Behandlung oder Handhabung der essentiellen oder renalen Hypertension von Säugern,

verwendet werden. Sie können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von anderen wertvollen Verbindungen, insbesondere von pharmakologisch wirksamen Präparaten eingesetzt werden.

Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Formel I, worin jedes der Symbole  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet,  $R_3$  für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl-niederalkyl steht,  $R_4$  Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Di-niederalkylamino oder Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch höchstens zwei Substituenten ausgewählt von Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy oder Phenoxy substituiert sein kann, n für eine Zahl von 1 bis 4 steht, q Null oder 2 bedeutet, (n-q) ist positiv, und im Substituenten der 5-Stellung alle Heteroatome und Doppelbindungen voneinander durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, oder Niederalkylester, Amide, Mono- oder Di-niederalkylamide, Hydrazide oder Tetrazide der genannten Säuren oder Carboxyverbindungen, ihre 1-N-Oxide und ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze oder Säureadditionssalze.

Besonders hervorzuheben sind die Verbindungen der allgemeinen Formel II,

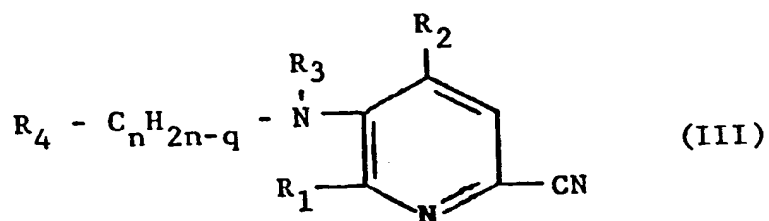


worin R Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch höchstens zwei Substituenten ausgewählt von Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyan, Carbamoyl oder Phenoxy substituiert sein kann, R' für Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl steht, m eine Zahl von 1 bis 4 bedeutet, und ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalimetall- oder Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R Phenyl, Toly1, Anisyl, Mono- oder Di-(fluor oder chlor)-phenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphenyl, Carbamoylphenyl oder Phenoxyphenyl bedeutet, m die Zahl 1 ist, und R' für Wasserstoff, Methyl, Aethyl oder Benzyl steht, oder ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalimetall- oder Säureadditionssalze.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach an sich bekannten Methoden, vorzugsweise dadurch hergestellt werden, dass man

1) ein Nitril der allgemeinen Formel III



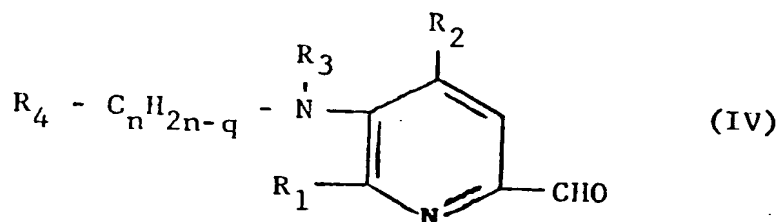
zu der entsprechenden Säure oder dem Amid hydrolysiert, oder es zur Bildung eines Tetrazids mit einem Alkalimetallazid umgesetzt, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere erfindungsgemässe Verbindung umwandelt.

Die Hydrolyse wird nach an sich bekannten Methoden, vorzugsweise mit Wasserstoffsuperoxyd, mit wässrigen Säuren oder Basen, z.B. starken Mineralsäuren oder Carbonsäuren, bzw. mit Alkalimetallhydroxyden, wie Chlorwasserstoff-, Schwefel-, Perchlor- oder Essigsäure, oder Natrium- oder Kaliumhydroxyd, vorteilhafterweise in Gegenwart eines Niederalkanols, z.B. Methanol oder Aethanol, durchgeführt.

Die Umsetzung mit einem Azid, z.B. Natriumazid wird vorzugsweise in Gegenwart eines Ammoniumsalzes, z.B. Ammoniumchlorid, und/oder eines polaren Lösungsmittels, wie Dimethylformamid durchgeführt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I besteht darin, dass man

2) einen Aldehyd der allgemeinen Formel IV



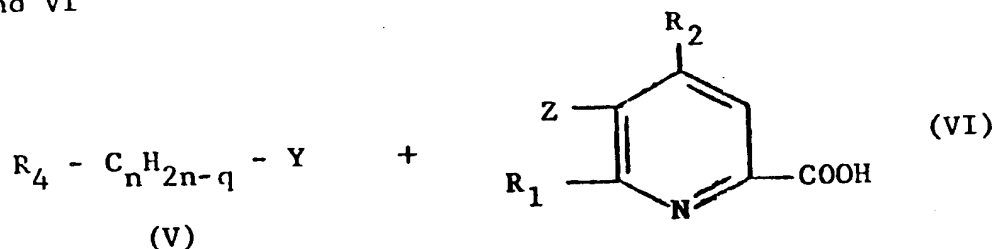
zu der entsprechenden Säure oxydiert, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere erfindungsgemässe Verbindung umwandelt.

Die Oxydation wird nach an sich bekannten Methoden, z.B. mit milden Oxydationsmitteln, wie Schwermetalloxyden, z.B. Silber- oder Quecksilberoxyd, oder gemäss der von E.J. Corey et al. in J. Am. Chem. Soc. 90, 5616 (1968) beschriebenen Methode, durchgeführt. Die ge-

nannten Aldehyde werden mit Alkalimetallcyaniden umgesetzt, mit einem Schwermetalloxyd, vorzugsweise Mangandioxyd, oxydiert und das erhaltene Acylcyanid mit Wasser oder einem entsprechenden Alkohol hydrolysiert, wobei man die freien Säuren oder ihre Ester erhält.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I besteht darin, dass man

3) Verbindungen der allgemeinen Formeln V und VI



oder vorzugsweise die genannten Säurederivate einer Säure VI, worin Z eine freie oder metallisierte  $\text{NHR}_3$ -Gruppe bedeutet und Y für eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe steht, kondensiert, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung umwandelt.

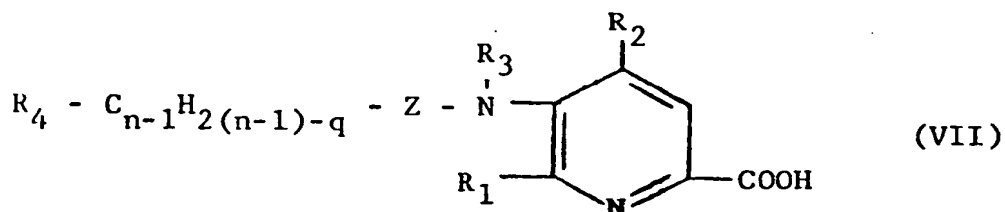
Die reaktionsfähigen Ester werden von starken anorganischen oder organischen Säuren, vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure, oder von Alkansulfonsäuren oder Benzolsulfonsäuren, z.B. Methan-, Aethan-, Benzol-, p-Toluol- oder m-Brombenzolsulfonsäure abgeleitet.

Eine metallisierte  $\text{NHR}_3$ -Gruppe ist vorzugsweise mit einem Alkalimetall, z.B. Natrium oder Kalium, metallisiert.

Die Kondensation wird entweder in Gegenwart von basischen Kondensationsmitteln, z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydriden, -hydroxyden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten, oder organischen Stickstoffbasen, z.B. Tri-niederalkylaminen, Pyridinen oder Chinolinen, oder vorzugsweise mit den genannten Alkalimetallsalzen in aprotischen Lösungsmitteln, z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd, durchgeführt. Die Letzteren, aber auch Alkalimetallhydride, werden vorzugsweise in der Kondensation von Ausgangsstoffen, in welchen Z die primäre Aminogruppe bedeutet, verwendet.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass man

4) Schiff'sche Basen oder Amide der allgemeinen Formel VII



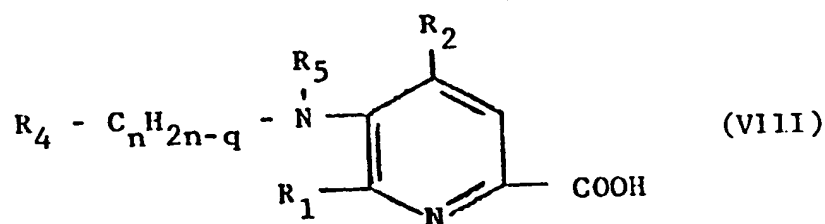
oder die oben genannten Säurederivate dieser Säuren, worin Z CHOH oder CO bedeutet, oder R<sub>3</sub> und Z gemeinsam für CH stehen, reduziert, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere erfindungsgemässe Verbindung umwandelt.

Die genannte Reduktion wird auch gemäss konventionellen Methoden durchgeführt. Schiff'sche Basen werden vorzugsweise entweder mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, z.B. Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-,

Platin- oder Nickel-Katalysatoren, oder vorteilhafterweise mit einfachen oder komplexen Borhydriden, z.B. niederen Boranen oder Alkalimetallborhydriden, insbesondere Diboran oder Natriumborhydrid, reduziert. Die Amid-Ausgangsstoffe ( $Z = CO$ ) werden vorzugsweise mit Boran allein oder mit einem Gemisch von genannten Boranen und Borhydriden, oder mit einem Mittel, welches beide ergibt, reduziert. Ein letztgenanntes Mittel ist z.B. ein Borhalogenid, z.B. Bortrifluorid, welches mit einem Ueberschuss eines genannten Alkalimetallborhydrids, z.B. Natriumborhydrid, umgesetzt wird. So kann man einen Amid-Ausgangsstoff zuerst mit ungefähr 2-50 Mol des Alkalimetallborhydrids, vorzugsweise bei Temperaturen unter der Zimmertemperatur, z.B. bei ungefähr  $0^{\circ} C$  umsetzen. Das Reaktionsgemisch wird dann mit ungefähr 2-10 Mol Borhydrid, vorzugsweise gelöst in einem polaren Lösungsmittel, wie einem offenen oder cyclischen aliphatischen Aether, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, z.B. bei einer Temperatur zwischen ungefähr  $0$  und  $50^{\circ} C$ , versetzt, und der Reagenstüberschuss in üblicher Weise zerstört.

Schliesslich können die Verbindungen der Erfindung dadurch hergestellt werden, dass man

5) Acylderivate der allgemeinen Formel VIII



oder ihre genannten Säurederivate, worin  $R_5$  der Acylrest



einer Säure ist, hydrolysiert, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere erfindungsgemässe Verbindung umwandelt.

Ein Acylrest ist vorzugsweise von einer Niederalkan- oder halogenierten Niederalkansäure, Niederalkylkohlenensäure oder einer Benzoessäure, abgeleitet. Solche Acylreste sind z.B. Acetyl, Trifluoracetyl, Methoxy- oder Aethoxycarbonyl oder Benzoyl. Die Hydrolyse wird nach an sich bekannten Methoden, vorzugsweise mit wässerigen Basen, z.B. Alkalimetallhydroxyden, wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd, insbesondere in Gegenwart von Niederalkanolen, z.B. Methanol oder Aethanol, durchgeführt.

Die erhaltenen Verbindungen der Erfindung können in an sich bekannter Weise ineinander übergeführt werden. So lassen sich z.B. erhaltene sekundäre Amine ( $R_3 = H$ ) in tertiäre Amine entweder durch Umsetzung mit Niederalkylhalogeniden oder -sulfonaten, z.B. denjenigen der Verfahrensvariante 3), oder durch reduktive Alkylierung, z.B. mit Formaldehyd und Ameisensäure, überführen. Erhaltene freie Säuren können mit Niederalkanolen in Gegenwart der genannten starken Säuren, oder mit Diazoniederalkanen, verestert, oder durch Umsetzung mit Thionylhalogeniden, Phosphorhalogeniden oder -oxyhalogeniden in ihre Halogenide umgewandelt werden. Erhaltene Ester können in Gegenwart von genannten basischen bzw. sauren Mitteln hydrolysiert bzw. umgeestert werden. Behandelt man die Ester oder Halogenide der Säuren mit Ammoniak, Mono- oder Di-niederalkylaminen oder mit Hydrazin, so werden die Säureamide oder -hydrazide erhalten. Die letztgenannten Verbindungen können unter sauren oder alkalischen Bedingungen hydrolysiert oder alkoholysiert werden. Erhaltene ungesättigte Verbindungen ( $q = 2$ ) können in be-

kannter Weise hydriert, hydrohalogeniert, hydratisiert oder halogeniert werden. Setzt man erhaltene Mono- oder Bis-halogenide mit Alkalimetall-niederalkoxiden oder -niedermercaptiden, Ammoniak, Mono- oder Di-niederalkylaminen und/oder Alkalimetallhydroxyden um, so werden Verbindungen, in welchen  $R_4$  Niederalkoxy, Niederalkylthio, Amino, Mono- oder Di-niederalkylamino bedeutet, erhalten. Weiter können die erhaltenen Verbindungen der Formel I z.B. mit Ozon, Wasserstoffsuperoxyd, anorganischen oder vorzugsweise organischen Persäuren, z.B. Perschwefelsäure, Niederalkanpersäuren oder Benzoepersäuren, wie Peressigsäure oder Perbenzoesäure, in die N-Oxide übergeführt werden. Erhaltene N-Oxide können entweder mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder mit Phosphorhalogeniden reduziert werden.

Schliesslich kann eine erhaltene Säure nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Umsetzung mit einer stöchiometrischen Menge eines geeigneten salzbildenden Mittels, wie Ammoniak oder ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-hydroxyd, -carbonat oder-hydrogencarbonat, in ihre Salze umgewandelt werden. Ein Salz von diesem Typus kann in die freie Säure durch Behandlung mit einer Säure, z.B. Chlorwasserstoff-, Schwefel- oder Essigsäure, bis zur Erreichung des richtigen pH-Wertes, übergeführt werden. Eine erhaltene basische Verbindung kann in das entsprechende Säureadditionssalz, z.B. durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit einer solchen, welche therapeutisch verwendbare Säureadditionssalze ergibt, oder mit einem entsprechenden Anionenaustauscher, und Isolierung des gewünschten Salzes, umgewandelt werden. Ein Säureadditionssalz kann durch Behandlung mit einer Base, z.B. mit einem Metallhydroxyd, Ammoniak oder einem Hydroxylionenaustauscher, in die

freie Verbindung übergeführt werden. Säuren, die therapeutisch verwendbare Säureadditionssalze ergeben, sind z.B. anorganische Säuren, z.B. Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, oder Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure; oder organische Säuren, wie aliphatische oder aromatische Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Aepfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, Pamoë-, Nikotin-, Methansulfon-, Aethansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfon-, Benzolsulfon-, Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon-, Sulfanil- oder Cyclohexylsulfaminsäure; oder die Ascorbinsäure. Diese oder andere Salze, z.B. die Pikrate, können auch in der Reinigung der freien Basen verwendet werden. Die Basen werden in ihre Salze übergeführt, die Salze abgetrennt und die Basen aus den Salzen freigesetzt.

Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter freien Verbindungen und Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Erhaltene Isomerengemische können nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch fraktionierte Destillation, Kristallisation und/oder Chromatographie, in die einzelnen Isomeren getrennt werden. Razemische Produkte können in die optischen Antipoden, z.B. bei Trennung ihrer diastereoisomeren Salze, z.B. durch fraktionierte Kristallisation der d- oder l-Camphersulfonate oder d-α-(1-Naphthyl)-Äthylamin- oder l-Cinchonidinsalze, getrennt werden.

Die oben genannten Reaktionen werden nach an sich bekannten Methoden, in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise in solchen, welche gegenüber den Reagenzien inert sind und diese lösen, Katalysatoren, Kondensations- oder Neutralisationsmitteln und/oder in einer inerten Atmosphäre, unter Kühlung, bei Zimmertemperatur oder bei erhöhten Temperaturen, bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt.

Die Erfindung betrifft ebenfalls Abänderungen des vorliegenden Verfahrens, wonach ein auf irgendeiner Stufe des Verfahrens erhaltenes Zwischenprodukt als Ausgangsmaterial verwendet wird und die verbleibenden Verfahrensschritte durchgeführt werden, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird, oder wonach ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen gebildet, oder worin ein Ausgangsstoff in Form eines Salzes oder reaktionsfähigen Derivates, verwendet wird. So werden z.B. in der oben beschriebenen Oxydationsmethode die Aldehyde der allgemeinen Formel IV intermediär, aus den entsprechenden 2-Carbinolen, unter den verwendeten Bedingungen, hergestellt.

Im Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorteilhafterweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den im vorstehenden als besonders wertvoll beschriebenen Verbindungen, insbesondere solchen der Formel II, führen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder, wenn neu, können gemäss den für ihre bekannten Analoga beschriebenen Methoden oder wie in den Beispielen illustriert, hergestellt werden. So sind z.B. die 5-Amino-pyridin-2-carbonsäuren der allgemeinen Formel VI und ihre funktio-

nellen Derivate in H-S- Zeitschr. f. Physiol. Chem. 288, 237 (1951), Pharm. Acta Helv. 44, 637 (1969), Aust. J. Chem. 24, 385 (1971), J. Chem. Soc. [C], 3257 (1971) oder J. Med. Chem. 17, No. 10, 1065 (1974) beschrieben. Diese Verbindungen können mit einer beschränkten Menge Niederalkyl- oder Aralkyl-halogenids oder -sulfonats umgesetzt werden, wobei man die sekundären Amine der Formel VI erhält.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel IV werden aus 5-Nitro-2-methyl-pyridinen durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd zu dem entsprechenden N-Oxyd erhalten. Die letztgenannte Verbindung wird mit Essigsäureanhydrid und wässriger Chlorwasserstoffsäure zum entsprechenden 2-Carbinol umgelagert. Dieses wird gemäss den Verfahren 3) und 4) verestert, reduziert, N-substituiert, dann hydrolysiert und mit Kaliumpermanganat oder Mangandioxyd zum gewünschten Aldehyd IV oxydiert. Diese Verbindung kann in ihr Oxim übergeführt werden. Dieses wird, wenn erwünscht, N-acyliert, mit Methansulfonylchlorid oder Essigsäureanhydrid dehydratisiert, dann gemäss dem Verfahren 5) hydrolysiert und so in die Nitrile der allgemeinen Formel III umgewandelt.

Die meisten Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel V, z.B. die Niederalkyl-, Aralkyl- oder Allyl-halogenide, insbesondere -bromide und verschiedene andere reaktionsfähige Ester sind käuflich. Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII wird durch Umsetzung von entsprechenden Aldehyden mit den bereits erwähnten 5-Amino-pyridin-2-carbonsäuren der allgemeinen Formel VI, oder ihren genannten Derivaten, durchgeführt. Schliesslich werden die Acylderivate der allgemeinen Formel VIII analog dem Verfahren 3), durch Kondensation von

- 18 - 29

2756771

Verbindungen der Formel VI, in welchen Z eine freie oder metallisierte  $\text{NHR}_5$ -Gruppe bedeutet, mit Verbindungen der Formel V erhalten.

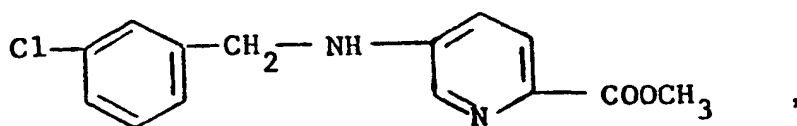
Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung können z.B. zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen oder im Gemisch mit Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen oder parenteralen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Rohrzucker, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kiesel-erde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärke-Paste, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Algin-säure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Enzyme der Binde-mittel und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farb-stoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensio-nen, und Suppositorien in erster Linie Fettemulsionen oder -sus-pensionen. Die pharmakologischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz-und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regu-lierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, wer-den in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren, hergestellt und ent-halten von etwa 0,1% bis etwa 75%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50% des Aktivstoffes.

809826/0821

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben, und die Angaben über Teile betreffen Gewichtsteile. Wenn nicht anderes definiert, wird das Eindampfen von Lösungsmitteln unter vermindertem Druck, z.B. zwischen ungefähr 0,1 und 15 mmHg, durchgeführt.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 8 g Natriumborhydrid und 350 ml Methanol wird auf  $-2^{\circ}$  gekühlt und unter Rühren auf einmal mit der Lösung von 20 g 5-(m-Chlor-benzylidenamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 60 ml zur Auflösung dieser Substanz genügend warmem Dimethylformamid versetzt. Der Behälter des Letzteren wird mit 15 ml Dimethylformamid und mit 20 ml Methanol, welches 0,5 g Natriumborhydrid enthält, nachgewaschen. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf ungefähr  $20^{\circ}$ . Es wird 40 Minuten auf  $0^{\circ}$  gekühlt und 15 Minuten bei  $25^{\circ}$  gerührt. Das Gemisch wird dann wieder auf  $0^{\circ}$  gekühlt und mit 9 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure, 2 ml Essigsäure und 200 ml Eiswasser in dieser Reihenfolge versetzt. Die erhaltene Lösung wird mit zerkleinertem Eis auf ungefähr 1000 ml verdünnt, mit Essigsäureäthylester und Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zuerst aus Diäthyläther-Hexan und dann aus Essigsäureäthylester-Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält den 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester der Formel



welcher bei  $111-113^{\circ}$  schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:  
Ein Gemisch von 30,44 g 5-Aminopyridin-2-carbonsäure-methylester, 30,9 g m-Chlorbenzaldehyd und 400 ml Benzol wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft



und der Rückstand aus einem Gemisch von Benzol-Essigsäure-äthylester-Diäthyläther (1:1:1) umkristallisiert. Man erhält den 5-(m-Chlor-benzylidenamino)-pyridin-2-carbonsäuremethylester, welcher bei 139-142° schmilzt.

### Beispiel 2

Ein Gemisch von 10 g 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 13 ml einer 35%-igen wässerigen Formaldehydlösung und 13 ml Ameisensäure wird 24 Stunden auf dem Dampfbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand bis zum Auflösen in 100 ml siedendem Methanol erhitzt, heiss filtriert und das Filtrat abgekühlt. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die 5-(N-Methyl-N-m-chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 138-140° schmilzt.

### Beispiel 3

Eine Lösung von 7 g 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 30 ml Isopropanol wird mit 15 ml 2-normaler wässeriger Natriumhydroxydlösung versetzt und das Gemisch 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 20 ml Isopropanol und 20 ml Diäthyläther verdünnt, worauf sich beim Abkühlen ein Niederschlag bildet. Dieser wird abgetrennt und aus einem Gemisch von 15 ml Wasser und 5 ml Isopropanol umkristallisiert. Man erhält das Natriumsalz der 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 250-255° schmilzt.

#### Beispiel 4

Eine gerührte Lösung von 8 g Natriumborhydrid in 300 ml Methanol wird unter Eiskühlung mit einer Lösung von 15 g 5-Cinnamylidenamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 60 ml warmem Dimethylformamid innerhalb 30 Minuten versetzt. Gleichzeitig wird eine Portion von 5 g und eine Portion von 3 g Natriumborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei 0° gerührt. Dann wird es auf ungefähr 20° bis zur Auflösung des festen Materials erwärmt und mit 18 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure, 5 ml Essigsäure und 600 ml Eiswasser versetzt. Das Gemisch wird auf -10° gekühlt, filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Man erhält den 5-Cinnamylamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der bei 131-133° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 7,61 g 5-Amino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 7,61 trans-Cinnamaldehyd und 130 ml Benzol wird gerührt und unter Verwendung eines Wasserabscheiders 4 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureäthylester umkristallisiert. Man erhält den 5-Cinnamylidenamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 128-131° schmilzt.

#### Beispiel 5

Eine Lösung von 11,9 g 5-Cinnamylamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 25 ml Isopropanol wird mit 28 ml 2-normaler wässriger Natriumhydroxyd-Lösung versetzt und das Gemisch auf dem Dampfbad 40 Minuten

wiederholt erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und das Filtrat mit Chlorwasserstoffsäure und Essigsäure leicht angesäuert. Das Gemisch wird mit Benzol extrahiert, der Extrakt getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Benzol-Methanol umkristallisiert. Man erhält die 5-Cinnamylamino-pyridin-2-carbonsäure, die bei 178-183° schmilzt.

#### Beispiel 6

Eine Lösung von 24,9 g 5-Benzylidenamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 70 ml heissem Dimethylformamid wird unter Rühren bei -20° auf einmal mit 7 g Natriumborhydrid in 300 ml Methanol versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches erhöht sich spontan auf 20° und wird durch Kühlung auf 0° gebracht. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch zwecks Vervollständigung der Reaktion 15 Minuten auf Zimmertemperatur erwärmt. Ungefähr die Hälfte des Methanols wird abdestilliert, das Konzentrat auf 0° gekühlt und mit 3 ml Essigsäure und einer Lösung von 12 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure in 100 ml Eiswasser versetzt. Ein Niederschlag fängt an sich abzutrennen, worauf man weitere 200 ml Eiswasser zugibt. Nach 30 Minuten wird der Niederschlag abgetrennt, mit Wasser gründlich gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält den 5-Benzylamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der bei 104-107° schmilzt.

Ein Gemisch von 6 g der letztgenannten Verbindung, 25 ml 1-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung und 8 ml Methanol wird eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wird filtriert und ihr pH-Wert mit 12-normaler Chlorwasserstoffsäure auf 4 einge-

stellt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält die entsprechende Säure, die bei 158-164° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:  
Ein Gemisch von 17,4 g 5-Aminopyridin-2-carbonsäure-methylester, 14 g Benzaldehyd und 100 ml Benzol wird gerührt und unter Verwendung eines Wasserabscheiders 6 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene klare Lösung wird eingedampft und der Rückstand zuerst aus Benzol-Hexan, dann aus Acetonitril-Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält den 5-Benzylidenamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der bei 84-89° schmilzt.

#### Beispiel 7

Ein Gemisch von 4,84 g 5-Benzylamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 8 ml 97%-iger wässriger Ameisensäure- und 8 ml 37%-iger wässriger Formaldehydlösung wird 22 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Dasselbe Verfahren wird mit Acetonitril-Toluol wiederholt. Das erhaltene feste Material wird aus 90%-igem wässrigem Acetonitril umkristallisiert. Man erhält die 5-(N-Methyl-N-benzyl-amino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 168-173° schmilzt.

#### Beispiel 8

Eine Lösung von 18,6 g 5-(m-Fluorbenzyliden-amino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 50 ml heissem Dimethylformamid wird auf einmal zu einer Lösung von 5 g

2756771

Natriumborhydrid in 230 ml Methanol, bei  $-20^{\circ}$  unter Rühren, gegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf ungefähr  $0^{\circ}$  und nach einer Stunde erwärmt man es 10-15 Minuten auf  $35^{\circ}$ . Das Gemisch wird gekühlt, die Hälfte des Methanols abgedampft und das kalte Konzentrat mit 2 ml Essigsäure und mit der Lösung von 9 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure in 70 ml Eiswasser versetzt. Die klare Lösung ( $\text{pH} = 6$ ) wird gekühlt und gerührt und mit zusätzlichem Eis und Wasser bis zum Auftreten einer schwachen Trübung versetzt. Der Niederschlag wird abgetrennt und aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Man erhält den 5-(m-Fluorbenzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei  $89-92^{\circ}$  schmilzt.

Eine Suspension von 4 g der letztgenannten Verbindung in 15 ml 1-normaler wässriger Natriumhydroxyd-lösung wird eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, wobei man eine klare Lösung erhält. Ihr  $\text{pH}$ -Wert wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 8 eingestellt und nach Zugabe von Aktivkohle wird das Gemisch filtriert. Das klare Filtrat wird mit 12-normaler Chlorwasserstoffsäure auf den  $\text{pH}$ -Wert 4 eingestellt, der erhaltene Niederschlag abfiltriert und aus wässrigem Acetonitril umkristallisiert. Man erhält die entsprechende Säure, die bei  $164-167^{\circ}$  schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 11,25 g 5-Amino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 10 g m-Fluor-benzaldehyd und 50 ml Benzol wird 22 Stunden unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält den 5-(m-Fluorbenzyliden-amino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der bei  $111-114^{\circ}$  schmilzt.

809826/0821

### Beispiel 9

Eine Lösung von 13,7 g 5-(3,4-Dichlor-benzylidenamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 35 ml heissem Dimethylformamid wird auf einmal zu einer Lösung von 3,25 g Natriumborhydrid in 150 ml Methanol, unter Rühren bei -20° gegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf 10° und seine Temperatur wird in einem Bad auf 0° herabgesetzt. Nach einer Stunde wird das Gemisch 10 Minuten auf 35° erwärmt, wieder auf 0° gekühlt und mit 1,5 ml Essigsäure und mit einer Lösung von 6 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure in 45 ml Eiswasser versetzt. Es scheidet sich ein festes Material aus. Die Kristallisation wird durch Zugabe von weiterem Eis und Wasser vervollständigt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält den 5-(3,4-Dichlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 158-161° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 7 g 5-Amino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 8,9 g 3,4-Dichlorbenzaldehyd und 40 ml Benzol wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders 29 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die ursprüngliche Suspension wird zu einer klaren Lösung. Man dampft sie ein, trituriert den festen Rückstand mit Diäthyläther und kristallisiert ihn aus Acetonitril um. Man erhält den 5-(3,4-Dichlor-benzylidenamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 202-207° schmilzt.

Beispiel 10

Ein Gemisch von 13 g 5-(3,4-Dichlor-benzyl-amino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 18 ml Ameisensäure und 18 ml 37%-iger wässriger Formaldehydlösung wird auf einem Dampfbad 18 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, mit Wasser versetzt und das Gemisch wieder eingedampft. Das dritte solche Verfahren mit Toluol ergibt einen gelben Feststoff, der in wenig Methanol auflöst und zu 53 ml einer 1-normalen wässrigen Natriumhydroxydlösung gegeben wird. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur gemischt und dann sein pH-Wert mit Chlorwasserstoffsäure auf 8 eingestellt. Die Lösung wird filtriert und ihr pH-Wert durch Zugabe von 12-normaler Chlorwasserstoffsäure auf 4 eingestellt. Der Niederschlag wird abgetrennt und aus Essigsäure:Äthanol (1:1) umkristallisiert. Man erhält die 5-(N-Methyl-N-3,4-dichlorbenzyl-amino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 193-197° schmilzt.

Beispiel 11

Man gibt in kleinen Portionen 4,93 g 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carboxaldehyd zu der gerührten kalten Lösung, die aus 70,4 g Silbernitrat in 150 ml Wasser und 33,1 g Natriumhydroxyd in 150 ml Wasser besteht. Nach der Zugabe der letzten Aldehydportion wird das Gemisch noch 10 Minuten gerührt und filtriert. Das gelbe Filtrat wird gekühlt und mit 12-normaler Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 5 eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 170-174° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:  
Ein Gemisch von 30,44 g 5-Amino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, 30,9 g m-Chlor-benzaldehyd und 400 ml Benzol wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Die ursprüngliche Suspension wird schliesslich zu einer blassgelben Lösung, die eingedampft wird. Der erhaltene gelbe Feststoff wird aus Benzol-Essig-ester-Diäthyläther (1:1:1) umkristallisiert. Man erhält den 5-(m-Chlor-benzylidenamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der bei 139-142° schmilzt.

Eine Lösung von 217,5 g der letztgenannten Verbindung in 880 ml heissem Dimethylformamid wird auf einmal zu der bei -25° gerührten Lösung von 100 g Natriumborhydrid in 3000 ml Methanol gegeben. Die Temperatur des Gemisches steigt auf 5° und unter Kühlung sinkt sie auf -10°. 30 Minuten nach Reaktionsbeginn wird das Gemisch, zwecks Vervollständigung der Reaktion, 1 1/2 Stunden auf 25° erwärmt. Es werden ungefähr 2000 ml des Methanols abgedampft. Das zurückgebliebene Gemisch wird gekühlt und mit 30 ml Essigsäure und 175 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure, die mit Eiswasser auf 1000 ml verdünnt ist, versetzt. Das erhaltene trübe Gemisch wird unter Rühren mit weiteren 5000 ml Eiswasser versetzt. Nach Kühlung auf -10° wird der Niederschlag abgetrennt. Man erhält den 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der mit dem im Beispiel 1 erhaltenen Produkt identisch ist.

Das Filtrat wird zweimal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt mit Wasser zweimal gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das als Rückstand erhaltene gelbe Öl wird aus wässrigem Methanol umkristallisiert, wobei man ein klebriges festes Material erhält. Dieses wird mit Diäthyläther-Hexan trituriert und



das erhaltene cremefarbige Pulver aus Essigsäureäthylester-Diäthyläther (2:3) umkristallisiert. Man erhält das 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbinol, welches bei 85-88° schmilzt.

Ein Gemisch von 2,48 g der letztgenannten Verbindung, 8 g Mangandioxyd und 100 ml Chloroform wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureäthylester gelöst, die Lösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureäthylester - Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält den 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carboxaldehyd, welcher bei 102-105° schmilzt.

#### Beispiel 12

Ein Gemisch von 5 g 5-(N-Methyl-N-m-chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, 50 ml Thionylchlorid und zwei Tropfen Dimethylformamid wird 2 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in 100 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und langsam zu 100 ml mit Ammoniak gesättigtem kaltem Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird eine halbe Stunde gerührt und der Ammoniaküberschuss durch Erwärmen auf einem Dampfbad beseitigt. Die zurückgebliebene Lösung wird gekühlt und mit Eiswasser auf 500 ml gebracht. Man erhält einen Niederschlag, der abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert wird. Man erhält das 5-(N-Methyl-N-m-chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäureamid, welches bei 178-183° schmilzt.

Beispiel 13

Eine Suspension von 5,2 g 5-(N-Carboäthoxy-N-m-trifluormethyl-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-äthylester, 25 ml 20%-iger wässriger Kaliumhydroxydlösung und 15 ml Aethanol wird 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Aethanol wird durch Destillation entfernt und das wässrige Gemisch 28 Stunden unter Rückfluss weitergekocht. Die erhaltene Lösung wird gekühlt, mit 75 ml Wasser verdünnt und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der feste Niederschlag wird abgetrennt, in 10%-iger wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung wieder aufgelöst und die Lösung mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Lösung wird mit Aktivkohle vermischt, filtriert und das Filtrat mit 12-normaler Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Man erhält die 5-(m-Trifluormethyl-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 216-217° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:  
Eine Suspension von 10 g 6-Carboäthoxy-nikotinsäure in 40 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht und eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol suspendiert und das Gemisch wieder eingedampft. Dieses Verfahren wird nochmals wiederholt, wobei man das reine 6-Carboäthoxy-nikotinsäurechlorid erhält. Dieses wird in 150 ml Aceton gelöst und die Lösung in einem Eisbad auf 10° gekühlt. Man gibt tropfenweise eine Lösung von 4,2 g Natriumazid in 20 ml Wasser zu der Acetonlösung, worauf sich nach einigen Minuten ein Feststoff ausscheidet. Das Gemisch wird 2 Stunden im Eisbad gerührt, dann mit 150 ml Eiswasser versetzt, der Feststoff abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Man erhält das 6-Carboäthoxy-nikotinoylazid.

Eine Suspension der letztgenannten Verbindung

in 200 ml Toluol wird langsam zum Rückfluss erhitzt und die erhaltene Lösung 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann gibt man 50 ml Aethanol tropfenweise dazu und kocht es weitere 2 Stunden unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und das braune feste Material aus Aethanol umkristallisiert. Man erhält den 5-Carbäthoxyamino-pyridin-2-carbonsäure-äthylester, welcher bei 177-178° schmilzt.

Eine Lösung von 5,9 g der letztgenannten Verbindung in 50 ml Dimethylformamid wird tropfenweise zu einer Suspension von 0,9 g Natriumhydrid in 20 ml Dimethylformamid gegeben. Die gleich einsetzende Gasentwicklung hört nach einigen Minuten auf. Die Lösung wird 15 Minuten gerührt und dann mit 5,8 g m-Trifluormethyl-benzylchlorid in 20 ml Dimethylformamid tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 16 Stunden auf 60° erwärmt, eingedampft und das erhaltene rote Öl in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit 2-normaler Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält den öligen 5-(N-Carbäthoxy-N-m-trifluormethyl-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-äthylester.

#### Beispiel 14

Eine Lösung von 1,38 g 5-(m-Chlor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 15 ml Dimethylformamid wird mit 0,12 g Natriumhydrid in 2 ml Dimethylformamid versetzt und das Gemisch einige Minuten gerührt. Dann wird es mit 0,97 g m-Chlor-benzylchlorid versetzt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird mit 10%-iger

wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält den 5-[Di-(m-chlor-benzyl)-amino]-pyridin-2-carbonsäure-methylester.

Man löst 2 g der letztgenannten Verbindung in 10 ml Methanol, welches 2 ml 2-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung enthält. Die Lösung wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 10 ml Wasser verdünnt und mit Diäthyläther gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 2-normaler Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Diäthyläther - Methanol (5:1) umkristallisiert. Man erhält die entsprechende freie Säure, welche bei 108-110° schmilzt.

#### Beispiel 15

Ein Gemisch von 811 g 5-(n-Carbomethoxy-N-p-fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester und 5000 ml 20%-iger wässriger Kaliumhydroxydlösung wird in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird mit 12000 ml Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat mit 1200 ml 38%-iger Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert von 3,5 eingestellt, wobei es gekühlt und gerührt wird. Der Niederschlag wird abgetrennt, viermal mit insgesamt 2000 ml Wasser gewaschen und bei 70° und 3 mmHg getrocknet. Man löst 1351 g der erhaltenen Verbindung in 16000 ml siedendem Dioxan, filtriert die Lösung, konzentriert das Filtrat bei 10 mmHg auf ungefähr 7000 ml und lässt es auf Zimmertemperatur abkühlen. Man trennt die Kristalle ab und löst 1046 g davon in 5000 ml Eisessig bei 95°. Die Lösung wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, der Nieder-

schlag abgetrennt und mit 500 ml Eisessig und 1000 ml Diäthyläther gewaschen. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-acetat.

Man löst 1200 g der letztgenannten Verbindung in 25000 ml 0,3-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung und säuert die Lösung unter Rühren und Kühlen mit ungefähr 660 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure bis zu dem pH-Wert von 3,5 an. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt und 10mal mit insgesamt 2000 ml Wasser gewaschen. Man erhält die 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 197-200° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt: Eine Suspension von 3000 g 6-Carboxy-nikotinsäure in 18000 ml Methanol und 300 ml konzentrierter Schwefelsäure wird in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene Lösung wird auf 5° gekühlt, mit 18000 ml Wasser verdünnt, die erhaltene Suspension 1 Stunde bei 5° gerührt, der Niederschlag abgetrennt und mit 4000 ml Wasser gewaschen. Man erhält die 6-Carbomethoxy-nikotinsäure, welche bei 195-202° schmilzt.

Ein Gemisch von 1027 g der letztgenannten Verbindung und 1500 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht und die erhaltene Lösung bei 10 mmHg eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in 2000 ml Toluol aufgenommen und das Gemisch jedesmal eingedampft. Man erhält das 6-Carbomethoxy-nikotinoyl-chlorid.

Man löst die letztgenannte Verbindung in 14000 ml Aceton bei 45°, filtriert die Lösung und gibt das Filtrat unter Rühren bei 5-10° in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb von 2 Stunden zu einer Lösung von

45  
- 2 -

2756771

450 g Natriumazid in 14000 ml Wasser. Nach einer weiteren Stunde wird die erhaltene Suspension filtriert, der Rückstand 12mal mit insgesamt 1000 ml Wasser gewaschen und bei Zimmertemperatur bei 3 mmHg getrocknet. Man erhält das 6-Carbomethoxy-nikotinoyl-azid, welches bei 124-126° schmilzt.

Man gibt innerhalb von 45 Minuten portionenweise 696 g der letztgenannten Verbindung zu 6400 ml unter Rückfluss kochendem Toluol, welches in einer Stickstoffatmosphäre gerührt wird. Die Suspension lässt man auf 40° abkühlen und versetzt sie innerhalb von 30 Minuten mit 475 ml Methanol. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten bei 50°, über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert und der Rückstand mit 2500 ml Toluol gewaschen. Man erhält den 5-Methoxycarbonylamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 211-213° schmilzt. (Der n-Propylester wird analog hergestellt. F. 150-152°.)

Eine Suspension von 525 g des Methylesters in 4000 ml Dimethylsulfoxyd wird in einer Stickstoffatmosphäre, unter Rühren 2 Stunden bei 38°, mit 130 g 50%-igem Natriumhydrid in Mineralöl versetzt. Die erhaltene Lösung wird auf 60° erwärmt und innerhalb von 30 Minuten mit 400 g p-Fluor-benzylchlorid versetzt. Das Gemisch wird dann 16 Stunden auf 60-70° erwärmt und man lässt es auf Zimmertemperatur abkühlen. Es wird in 20000ml Eiswasser unter Rühren gegossen, dann getrocknet und eingedampft. Man erhält den 5-(N-Carbomethoxy-N-p-fluor -benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester als ein dickflüssiges Öl.

809826/0821

Beispiel 16

Man suspendiert 50 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure in 700 ml Methanol und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Die gesättigte Lösung wird 3 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht und der Grossteil des Methanols unter vermindertem Druck abgedampft. Das Konzentrat wird in Eiswasser gegossen und das Gemisch mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäureäthylester - Diäthyläther (1:1) extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureäthylester - Diäthyläther (1:5) umkristallisiert. Man erhält den 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 107-108,5° schmilzt.

Beispiel 17

Man wäscht 3 g 50%-iges Natriumhydrid in Mineralöl zweimal in Hexan und suspendiert es in 50 ml Dimethylsulfoxyd. Die Suspension wird mit 4,5 g Formamid versetzt und das Gemisch wird bis zum Aufhören der Gasentwicklung gerührt. Man gibt dann 13 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 50 ml Dimethylsulfoxyd dazu, rührt das Gemisch 10 Minuten und erwärmt es 5 Minuten auf dem Dampfbad. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 1 1/2 Stunden gerührt, mit 5 ml Essigsäure versetzt und das Volumen mit Wasser auf 700 ml aufgefüllt. Die Lösung wird dann mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung basisch gemacht, der Niederschlag abgetrennt und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carboxamid, welches bei 160-164° schmilzt.

Beispiel 18

Man löst 1,38 g Aethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran bei  $-25^{\circ}$  in einer Stickstoffatmosphäre und gibt tropfenweise 10 ml 1,6-normalen n-Butyl-lithium zu. Die Lösung wird 20 Minuten bei  $-25^{\circ}$  gerührt und dann mit 3,9 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 20 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt, wobei man die Temperatur bei  $-20^{\circ}$  hält. Man lässt das Gemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen, dann erwärmt man es auf  $40^{\circ}$  und rührt es nachfolgend eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, mit Diäthyläther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-N-äthylcarboxamid, welches bei  $123-126^{\circ}$  schmilzt.

Beispiel 19

Man löst 2,7 g Dimethylamin in 20 ml Tetrahydrofuran bei  $-45^{\circ}$  und gibt tropfenweise 20 ml einer 1,6-normalen Butyl-lithiumlösung in Tetrahydrofuran dazu. Das Gemisch wird 20 Minuten bei  $-30^{\circ}$  gerührt und dann mit einer Lösung von 7,8 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 40 ml Tetrahydrofuran bei  $-25^{\circ}$  oder darunter tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Zimmertemperatur erwärmt, eine Stunde gerührt und mit 40 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält ein Öl, welches sich beim Stehenlassen verfestigt. Die wässrige Phase wird bis zu dem pH-Wert 3 angesäuert und wieder



extrahiert. Man erhält eine weitere Menge des Produktes. Die vereinigten Produktmengen werden aus Essigsäureäthylester umkristallisiert. Man erhält das 5-(p-Fluorbenzylamino)-pyridin-2-dimethylcarboxamid, welches bei 136-138° schmilzt.

#### Beispiel 20

Eine Suspension von 0,23 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäurenitril, 0,5 ml Aethanol und 0,38 g einer 30%-igen wässerigen Wasserstoffsuperoxydlösung wird unter Rühren mit 0,126 g einer 10%-igen wässerigen Natriumhydroxydlösung versetzt. Der Feststoff löst sich zuerst auf, worauf ein Niederschlag erscheint. Das Gemisch wird 3 Stunden bei 50° gerührt, mit Wasser verdünnt, filtriert und der Rückstand mit Aethanol gewaschen. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carboxamid, das bei 166-169° schmilzt.

#### Beispiel 21

Man löst 0,227 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäurenitril in 2,5 ml warmem Aethanol, versetzt die Lösung mit 2,5 ml einer 20%-igen wässerigen Kaliumhydroxydlösung und erwärmt sie 16 Stunden auf dem Dampfbad. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, das n-Propanol mit einem Luftstrom beseitigt, die Lösung gekühlt und ihr pH-Wert mit Chlorwasserstoffsäure auf 4 eingestellt. Das erhaltene Festmaterial wird abgetrennt und mit Luft getrocknet. Man erhält die 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 195-197,5° schmilzt.

- 86 49

2756771

#### Beispiel 22

Man löst 0,245 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carboxamid in 2,5 ml warmem n-Propanol, versetzt die Lösung mit 2,5 ml einer 20%-igen wässrigen Kaliumhydroxyd-Lösung und erhitzt das Gemisch 16 Stunden auf einem Dampfbad. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und der Hauptteil des n-Propanols mit einem Stickstoffstrom entfernt. Die heisse Lösung wird filtriert und der pH-Wert des Filtrates mit Chlorwasserstoffsäure auf 4 eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt, in wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wieder aufgelöst, die Lösung filtriert und mit Chlorwasserstoffsäure wieder auf den pH-Wert 4 eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt und luftgetrocknet. Man erhält die 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 196-198° schmilzt.

#### Beispiel 23

Man löst 0,5 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure in 5 ml warmer Essigsäure und sättigt die Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff. Dann wird in die Lösung einige Minuten Stickstoff geleitet, der erhaltene Niederschlag abgetrennt und mit Diäthyläther gewaschen. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-hydrochlorid, welches bei 248-253° unter Zersetzung schmilzt.

#### Beispiel 24

Man löst 5,77 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure in 40 ml Wasser und 20 ml 2-normaler

809826/0821

wässriger Natriumhydroxydlösung. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur gerührt und mit 3,6 g 40%-iger wässriger Peressigsäure versetzt. Die Lösung wird grün und innerhalb von weniger als einer Minute trennt sich ein festes Material ab. Das Gemisch wird mit weiteren 3,6 g der genannten Peressigsäure versetzt und 4 Stunden gerührt. Der pH-Wert des Gemisches wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 4 eingestellt und nach Kühlung das Gemisch filtriert. Der Niederschlag wird abgetrennt und aus 90%-igem wässrigem Acetonitril umkristallisiert. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-N-öxyd, welches bei 206-209° schmilzt.

Man suspendiert unter Rühren 3 g der letztgenannten Verbindung in 10 ml Aethanol und versetzt die Suspension langsam mit einem Gemisch von 2 ml 10-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung und 18 ml Aethanol und dann mit 3 ml Wasser und 20 ml Aethanol, unter Kühlen. Das erhaltene feste Material wird abgetrennt und aus wässrigem Aethanol umkristallisiert. Man erhält das Natriumsalz des 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-N-oxyds, welches unter Zersetzung bei 185-230° schmilzt.

#### Beispiel 25

Man löst 3 g 5-Cynnamylamino-pyridin-2-carbonsäure in 50 ml 0,5-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung, welche 1 ml Aethanol enthält und hydriert die Lösung bei Zimmertemperatur und atmosphärischem Druck über 0,5 g eines 10%-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysators. Nach dem Aufhören der Wasserstoffaufnahme wird das Gemisch filtriert und das Filtrat mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Lösung wird mit Essigsäureäthylester extrahiert, der Extrakt

mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die 5-(3-Phenylpropylamino)-pyridin-2-carbonsäure, die bei 167-169° schmilzt.

#### Beispiel 26

Ein kaltes Gemisch, welches aus 70,4 g Silbernitrat in 150 ml Wasser und 33,1 g Natriumhydroxyd in 150 ml Wasser besteht, wird unter Rühren mit 4,62 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carboxaldehyd in kleinen Portionen versetzt. Nach der Zugabe der letzten Aldehydportion wird das Reaktionsgemisch 10 Minuten gerührt und filtriert. Das Filtrat wird gekühlt, mit 12-normaler Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 4 eingestellt, filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Man erhält die 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welche bei 197-200° schmilzt.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt: Man löst 2,5 g 5-Nitro-2-pikolin in 60 ml Methylenchlorid und versetzt die Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 4,05 g 85%-iger m-Chlorperbenzoesäure. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, zweimal mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält das 5-Nitro-2-pikolin-N-oxyd, welches bei 149-153° schmilzt.

Man löst 2,2 g der letztgenannten Verbindung in 15 ml Essigsäureanhydrid und kocht die Lösung 5 Stunden unter Rückfluss. Dann wird sie abgekühlt, mit Methanol verdünnt und eingedampft. Der Rückstand wird in warmem Methy-

lenchlorid gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird destilliert und die bei 125-150°/0,3 mmHg siedende Fraktion aufgefangen. Man erhält das 2-Acetoxymethyl-5-nitro-pyridin.

Man löst 0,49 g der letztgenannten Verbindung in 100 ml Essigsäure-äthylester und hydriert die Lösung über 1 g Raney-Nickel bei 2,7 Atmosphären bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält das 2-Acetoxymethyl-5-amino-pyridin.

Man löst 0,5 g der letztgenannten Verbindung in 80 ml Benzol, das 0,5 g p-Fluorbenzaldehyd enthält. Das Gemisch wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders 4 Stunden unter Rückfluss gekocht, eingedampft und der Rückstand aus Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält das 2-Acetoxymethyl-5-p-fluor-benzylidenamino-pyridin, welches bei 83-86° schmilzt.

Man löst 0,34 g der letztgenannten Verbindung in 1 ml Dimethylformamid und gibt die Lösung auf einmal zu 4 ml 2,6-millimolarem Natriumborhydrid in Methanol bei -20° zu. Man rührt das Gemisch 90 Minuten, wobei es sich auf die Zimmertemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 40° erwärmt, dann mit 2 Tropfen Eisessig und 2 ml 1-normaler Chlorwasserstoffsäure versetzt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch von Essigsäureäthylester - Diäthyläther (1:1) gelöst und mit 1,5-normaler Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird basisch gemacht, mit dem genannten Essigsäureäthylester - Diäthyläther-Gemisch extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

- 40 - 53

2756771

Man erhält das 2-Acetoxymethyl-5-p-fluor-benzylamino-pyridin, welches im IR-Spektrum Banden bei 1725 und 3300  $\text{cm}^{-1}$  zeigt.

Man löst 0,3 g der letztgenannten Verbindung in einem Gemisch von 3 ml 1-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung und 3 ml Aethanol und kocht das Ganze unter Rückfluss 3 Stunden auf einem Dampfbad. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diäthyläther gewaschen. Der Aetherextrakt wird mit Wasser gewaschen und der pH-Wert der vereinigten wässrigen Phasen mit Chlorwasserstoffsäure auf 8 eingestellt. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet und dampft ein. Der Rückstand wird aus Essigsäureäthylester - Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält das 2-Hydroxymethyl-5-p-fluor-benzylamino-pyridin, welches bei 131-135° schmilzt.

Man löst 20,05 g der letztgenannten Verbindung in 900 ml Chloroform, gibt 70 g Mangandioxyd dazu und kocht das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert und der Rückstand mit heissem Chloroform gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureäthylester - Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält den 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carboxaldehyd, welcher bei 124-126° schmilzt.

Dieser Aldehyd kann auch in das in den Beispielen 20 und 21 verwendete Nitril wie folgt umgewandelt werden:

Man löst 17 g des vorher genannten Aldehyds in einem Gemisch von 80 ml Aethanol und 80 ml Pyridin und gibt 16 g Hydroxylamin-hydrochlorid dazu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, eingedampft

809826/0821

und der Rückstand in wässrigem Aethanol aufgelöst. Die Lösung wird bis zur Trübung mit Wasser versetzt und ihr pH-Wert mit wässriger Natriumcarbonatlösung auf ungefähr 7 eingestellt. Nach Kühlen scheidet sich langsam ein Niederschlag aus, der abgetrennt und aus Acetonitril umkristallisiert wird. Man erhält das Oxim des 5-(p-Fluorbenzylamino)-pyridin-2-carboxaldehyds, welches bei 167-169° schmilzt.

Man löst 13,2 g der letztgenannten Verbindung in 130 ml Trifluoressigsäureanhydrid und rührt die Lösung 3 1/2 Stunden. Dann wird sie langsam mit 400 ml Methanol versetzt und das Gemisch in eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Das Gemisch wird mit Essigsäureäthylester extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man löst 1,7 g des erhaltenen Trifluoracetyl-oxims in 15 ml Pyridin unter Rühren auf und gibt 0,63 g Methansulfonylchlorid dazu. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und weitere 2 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Dann wird es eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch von kaltem Wasser und Diäthyläther gelöst. Die wässrige Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat auf den pH-Wert 8-9 eingestellt und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Der Extrakt wird mit verdünnter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zuerst aus Acetonitril-Diäthyläther und dann aus Methylcyclohexan umkristallisiert. Man erhält das 5-(N-Trifluoracetyl-N-p-fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäurenitril, welches bei 119-121° schmilzt.

Man löst 13,5 g dieser Verbindung in 90 ml Methanol und versetzt die Lösung mit 45 ml 1-normaler wässriger Natriumhydroxydlösung. Das Gemisch wird auf

einem Dampfbad 10 Minuten erwärmt, mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureäthylester - Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das als Rückstand erhaltene Öl wird durch eine Silicagelsäule durchgelassen und mit 1000 ml eines Gemisches von Chloroform-Essigsäureäthylester (4:1) eluiert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureäthylester - Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält das 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-nitril, welches bei 88-90° schmilzt.

#### Beispiel 27

Man löst 1,14 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäurenitril in 2,5 ml Dimethylformamid, welches 0,358 g Natrium-azid und 0,268 g Ammoniumchlorid enthält. Das Gemisch wird unter Rühren 6 Stunden auf einem Dampfbad erhitzt, abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt und aus wässriger Essigsäure umkristallisiert. Man erhält das Tetrazid der genannten Säure oder das 2-(2H-Tetrazolyl-5)-5-(p-fluor-benzylamino)-pyridin, welches bei 224-227° schmilzt.

#### Beispiel 28

Man löst 2 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 25 ml Methanol, welches 1,28 g Hydrazin enthält. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt und mit einigen ml Wasser verdünnt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat mit Wasser weiter verdünnt. Man erhält ein kristallines festes Material, welches abgetrennt und mit Wasser, Methanol und



- 43-56

2756771

Diäthyläther gewaschen wird. Es ist das 5-(p-Fluor-benzyl-amino)-pyridin-2-carbonsäure-hydrazid, welches bei 153-158° schmilzt.

#### Beispiel 29

Man löst 7,1 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 20 ml Isopropanol und gibt 20 ml normaler wässriger Natriumhydroxydlösung dazu. Die Lösung wird 15-20 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt und in einem Eisbad gekühlt. Unter Reiben der inneren Gefäßswand gibt man 5 ml Aceton dazu. Das dabei erhaltene kristalline Material wird abgetrennt und mit Isopropanol und Diäthyläther gewaschen. Man erhält das Natriumsalz der 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welches unter Zersetzung bei 275-280° schmilzt.

#### Beispiel 30

Man suspendiert 3,06 g 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure in 20 ml Wasser und setzt 10 ml wässriger Natriumhydroxydlösung dazu. Das Gemisch wird bis zur Entstehung einer klaren Lösung erwärmt und dann mit 30 ml heissem Wasser, welches 0,85 g Calciumchlorid enthält, versetzt. Es erscheint ein voluminöser Niederschlag, aber das Gemisch wird eine weitere halbe Stunde auf 80° erwärmt. Das Gemisch wird abgekühlt, das feste Material abgetrennt und mit heissem Wasser, Aethanol und Diäthyläther gewaschen. Man erhält das neutrale Calciumsalz der 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure, welches unter Zersetzung bei 340° schmilzt.

809826/0821

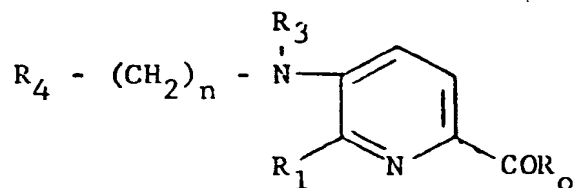
Beispiel 31

Eine Suspension von 40 g 5-(N-Carbomethoxy-N-p-fluor-phenyläthyl-1-amino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 100 ml Wasser, welches 30 ml einer 20%-igen wässrigen Kaliumhydroxydlösung enthält, wird 18 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen scheidet sich das Natriumsalz aus, welches abgetrennt und in Wasser wieder gelöst wird. Die Lösung wird mit Diäthyläther gewaschen, die wässrige Phase mit Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert von 4-5 eingestellt, der erhaltene Niederschlag abgetrennt und aus Essigsäureäthylester - Acetonitril umkristallisiert. Man erhält die 5-(p-Fluor-phenyläthyl-1-amino)-pyridin-2-carbonsäure, die bei 214-217° schmilzt. Analog wird auch die 5-Phenyläthyl-1-amino-pyridin-2-carbonsäure erhalten. F. 213-215°.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt: Man gibt auf einmal 27,6 g 5-Methoxycarbonylamino-pyridin-2-carbonsäure-methylester zu einer Suspension von 6,6 g 50%-igem Natriumhydrid in Mineralöl und 400 ml Dimethylsulfoxyd. Das Gemisch wird 2 1/2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und mit einer Lösung von 25 g p-Fluor-phenyläthyl-1-chlorid in 50 ml Dimethylsulfoxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden auf 70° erwärmt und in 1000 ml Wasser, welches 15 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure enthält, gegossen. Das Gemisch wird viermal mit je 200 ml Diäthyläther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält den 5-(N-Carbomethoxy-N-p-fluor-phenyläthyl-1-amino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester als ein Öl.

Beispiel 32

Ausgehend von äquivalenten Mengen entsprechender Ausgangsstoffe werden gemäss den in den vorhergehenden Beispielen illustrierten Methoden die folgenden Verbindungen der Formel



hergestellt:

- 59 -

2756771

Nr.	R <sub>0</sub>	R <sub>3</sub>	n	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	F. °C
1	OCH <sub>3</sub>	H	4	H	H	79-82
2	OH	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	65-70
3	"	H	1	m-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	155-158
4	"	CH <sub>3</sub>	1	"	H	137-140
5	"	H	1	p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	169-172
6	"	CH <sub>3</sub>	1	m-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130-134
7	"	H	1	"	H	143-147
8	ONa	H	1	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	135
9	OH	CH <sub>3</sub>	1	m-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	151-156
10	OCH <sub>3</sub>	"	1	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	89-91
11	OH	"	1	"	CH <sub>3</sub>	85-90
12	ONa	H	1	"	"	240-245
13	"	H	1	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	245-250
14	"	H	1	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	293-296
15	OCH <sub>3</sub>	H	1	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130-133
16	CH	H	1	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	218-223
17	ONa	H	1	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	315-320
18	"	H	1	m-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	245-250
19	OH	CH <sub>3</sub>	1	"	H	158-161
20	"	H	1	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	214-217
21	"	H	1	p-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	218-221
22	"	H	1	p-H <sub>2</sub> NCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	253-261
23	"	H	1	m-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	158-162
24	"	CH <sub>3</sub>	1	"	H	121-123
25	"	H	1	m-F-p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	213-216
26	"	H	1	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	224-227

809826/0821

- 47 - 60

2756771

### Beispiel 33

Herstellung von 10000 Tabletten mit einem Gehalt von je 100 mg der aktiven Substanz:

#### Bestandteile:

5- (p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure	1000 g
Milchzucker	2535 g
Maisstärke	125 g
Polyäthylenglykol 6000	150 g
Talkpulver	150 g
Magnesiumstearat	40 g
Gereinigtes Wasser	q.s.

Verfahren: Sämtliche pulverigen Bestandteile werden mit einem Sieb von 0,6 mm Maschenweite gesiebt. Dann wird der Wirkstoff mit Milchzucker, Talk, Magnesiumstearat und mit der Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mischer vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und die Suspension zur siedenden Lösung von Polyäthylenglykol in 260 ml Wasser gegeben. Die erhaltene Paste wird zu den Pulvern gegeben und gegebenenfalls unter Zugabe einer weiteren Wassermenge granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb von 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu Tabletten von 10,3 mm Durchmesser, welche eine Bruchrille aufweisen, gepresst.

In analoger Weise werden auch Tabletten mit den anderen Verbindungen der vorhergehenden Beispiele hergestellt.

### Beispiel 34

Man gibt 2,74 g 5-(p-Fluor-benzoylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester als festes Material zu 20 ml

809826/0821

- 48 - 61

2756771

1-molarem Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, worauf sich ein Niederschlag abscheidet. Das Reaktionsgemisch wird einige Minuten gerührt, wobei es sich erwärmt und das feste Material wieder löst. Das Gemisch wird bei Zimmertemperatur 16 Stunden gerührt und 90 Minuten unter Rückfluss gekocht. Es wird abgekühlt, mit 4 ml Essigsäure und 50 ml Wasser versetzt und einige Minuten weitergerührt. Das Gemisch wird eingedampft, der Rückstand in 20 ml 2-normaler Chlorwasserstoffsäure aufgenommen und die Lösung eine Stunde auf dem Dampfbad gerührt. Es wird abgekühlt, mit wässriger Natriumhydroxydlösung basisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, eingedampft und das als Rückstand erhaltene Öl auf Platten mit einer dicken Schicht von Silicagel GF chromatographiert. Der Hauptfleck wird ausgeschnitten und mit Chloroform - Methanol (9:1) eluiert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureäthylester - Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält den 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, der bei 106-108° schmilzt. Das Produkt ist mit demjenigen des Beispiels 16 identisch.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:  
Man löst 16,5 g 5-Aminopyridin-2-carbonsäure-methylester in 160 ml Benzol und es werden 19,7 g p-Fluor-benzoylchlorid zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 4 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei sich ein Niederschlag abscheidet. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält den 5-(p-Fluor-benzoylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 229-235° schmilzt.

809826/0821

Beispiel 35

Ein Gemisch von 1 g Diisopropyl-äthylamin und 1,14 g p-Fluor-benzylchlorid wird unter Rühren mit 1 g 5-Amino-pyridin-2-carbonsäure-methylester versetzt. Die erhaltene Suspension wird 16 Stunden auf 75-85° erwärmt, gekühlt und mit Methylenchlorid verdünnt. Das Gemisch wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird in Essigester-Diäthyläther (2:1) gelöst, die Lösung mit 4-normaler Chlorwasserstoffsäure extrahiert, der Extrakt mit Essigsäure-äthylester gewaschen und mit wässrigem Ammoniak basisch gemacht. Das Gemisch wird mit Essigsäure-äthylester re-extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureäthylester-Diäthyläther kristallisiert und umkristallisiert. Man erhält den 5-(p-Fluor-benzylamino)-pyridin-2-carbonsäure-methylester, welcher bei 106-107,5° schmilzt. Das Produkt ist mit demjenigen des Beispiels 16 identisch.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**